

マウス可移植性腫瘍における肺転移能と接着分子 :CD44の発現との相関

著者	新田 康隆
号	18
学位授与番号	113
URL	http://hdl.handle.net/10097/36200

氏名（本籍）	新 ^{にっ} 田 ^た 康 ^{やす} 隆 ^{たか}
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	歯博第113号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科，専攻	東北大学大学院歯学研究科 （博士課程）歯学臨床系
学位論文題目	マウス可移植性腫瘍における肺転移能と接着 分子：CD 44の発現との相関

（主査）

論文審査委員	教授 茂木 克俊	教授 熊谷 勝男
		教授 手島 貞一

論文内容要旨

11種類のマウス可移植性腫瘍を用いて、腫瘍細胞表面に有する接着分子：CD 44の発現と、肺転移能との間に強い相関があることを見出した。CD 44分子のリガンドには、ヒアルロン酸、コラーゲン、フィブリノーゲンなどが報告されている。また、コンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸の付加を受けたCD 44分子の存在も知られている。これらのCD 44分子の性状に基づいて、腫瘍細胞の肺転移性を以下の様に分類することができる。

- 1) 静脈内接種によって著明な肺転移巣を形成する腫瘍細胞は、ヒアルロン酸との結合能を有するCD 44分子を持つ。これらの腫瘍細胞の転移巣を免疫組織学的に観察すると、腫瘍接種後3日目に、肺胸膜側にヒアルロン酸の誘導が認められ、6日目には、ヒアルロン酸の誘導が認められた位置に一致して転移巣が認められるようになる。転移巣においても腫瘍細胞はCD 44陽性で、ヒアルロン酸結合能を有していた。
- 2) 皮下接種によって著明なリンパ節転移を伴う肺転移巣を形成する腫瘍細胞は、ヒアルロン酸との結合能を有さず、ヘパラン硫酸が付加されたCD 44分子を持つ。
- 3) いかなる接種経路に於いても、著明な肺転移巣を形成しない腫瘍細胞は、CD 44分子を持たない。

また、CD 44分子以外の接着分子の発現に、肺転移能との相関は認められなかった。

審 査 結 果 要 旨

まず著者は、口腔悪性腫瘍の転移のメカニズムを解明するために、11種類のマウス可移植性腫瘍細胞を用いて、腫瘍細胞表面に有する接着分子のうち CD 44 の発現と肺転移能との間に相関があることを見い出した。また CD 44 分子には 2 つのタイプが知られており、1 つは Hematopoietic Form (H 型) でリガンド (接着する相手) がヒアルロン酸であるもの。もう 1 つは Epithelial Form (E 型) で CD 44 分子内にコンドロイチン硫酸およびヘパラン硫酸を持つものである。

次いで著者は腫瘍細胞の肺転移性と上記 CD 44 の性状について解析を試みた結果、以下の知見が得られた。

- 1) 皮下接種によってリンパ節転移を伴う肺転移形成性を有する細胞は、抗ヘパラン硫酸抗体によってヘパラン硫酸が検出された。
- 2) 静脈内接種によって肺転移形成性を有する細胞は、蛍光標識されたヒアルロン酸と結合した。
- 3) 血行性転移をしヒアルロン酸との結合性を持つ 3 LL-SA, および Colon 26 細胞を静注後観察すると、担癌 3 日目に肺胸膜側にヒアルロン酸の誘導が認められ、6 日目にヒアルロン酸の出現部位に一致して転移巣が認められた。
- 4) ヒアルロン酸と CD 44 分子との結合を阻害する抗 CD 44 抗体である KM81 を用いて、*in vitro* における 3LL-SA, および Colon26 細胞のヒアルロン酸結合阻害実験を行ったところ、FACSscan 解析でも、ヒアルロン酸コートプレートに対する接着実験でも、有意に結合を阻害した。
- 5) Colon26 細胞を用いて、KM81 による *in vivo* における肺転移抑制実験を試みたところ、コントロール群 (KM81 非処理) において転移形成に個体差が生じたものの、KM81 処理群においては著明な肺転移結節形成の抑制が認められた。これらの結果から、血行性肺転移は CD 44 分子を介したヒアルロン酸との結合によって形成されることが示唆された。

以上の結果から、著者は腫瘍細胞の肺転移性を以下の様に分類した。

- 1) 皮下接種によって、著明なリンパ節転移を伴う肺転移巣を形成する腫瘍細胞は、ヒアルロン酸との結合能を有せず、ヘパラン硫酸が付加された E 型の CD 44 分子を持つ。
- 2) 静脈内接種によって著明な肺転移巣を形成する腫瘍細胞は、ヒアルロン酸との結合能を有する H 型の CD 44 分子を持つ。
- 3) いかなる接種経路に於ても著明な肺転移巣を形成しない腫瘍細胞は、CD 44 分子を持たない。この他数種類の CD 44 分子以外の接着分子についても検索したが、肺転移能を有する腫瘍細胞においてその発現を認めなかった。

以上のごとく、著者は腫瘍細胞が肺転移する場合の腫瘍の細胞性質および転移メカニズムの一部を解明した。

本研究は口腔悪性腫瘍を治療する際の臨床応用につながる基礎的研究として有用な所見を提示したものであり、博士 (歯学) の授与に値すると認める。